

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-182636

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月7日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/50

識別記号

2 3 5

AAK

ABN

ABQ

ABU

F I

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/50

2 3 5

AAK

ABN

ABQ

ABU

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-356403

(22) 出願日

平成8年(1996)12月26日

(71) 出願人 000109831

トーアエイヨー株式会社

東京都中央区京橋3丁目1番2号

(72) 発明者 上元 和広

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(72) 発明者 小出 友紀

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(72) 発明者 内堀 剛洋

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(74) 代理人 弁理士 高橋 淳一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビリダジノン誘導体、その製造法およびそれを含有するアデノシンA1拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】 アデノシンA<sub>1</sub>拮抗剤の提供。

【解決手段】 一般式(1)

【化1】



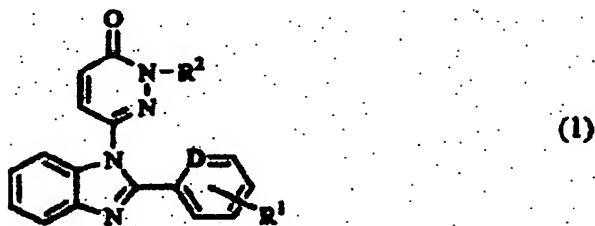
アルキル基または置換されていてもよい芳香環を示し、  
mは0または1の整数を示す。) で表される基を示し、  
Dはメチンまたは窒素原子を示す。] により表されるビ  
リダジノン誘導体およびその薬理学上許容し得る塩を有  
効成分とするアデノシンA<sub>1</sub>拮抗剤。

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルコキシ基を示す。R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアラルキル基、-(A)。  
-R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、テトラゾール基、低級アルコキシカルボニル基または置換されていてもよい芳香環を示す。Aは炭素-炭素飽和結合または炭素-炭素不飽和結合を示し、nは2から5の整数を示す。) または-(CHR<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡CR<sup>5</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。R<sup>5</sup>は水素原子、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基、低級

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)

## 【化1】



【式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルコキシ基を示し、 $R^2$ は置換されていてもよいアラルキル基、 $-(A)-$  ( $R^3$ は水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、テトラゾール基、低級アルコキシカルボニル基または置換されていてもよい芳香環を示し、 $A$ は炭素-炭素飽和結合または炭素-炭素不飽和結合を示し、 $n$ は2から5の整数を示す) または  $-(CHR^4)-(CH_2)_nC\equiv CR^5$  ( $R^4$ は水素原子または低級アルキル基を示す、 $R^5$ は水素原子、保護されていてもよいヒドロシアルキル基、低級アルキル基または置換されていてもよい芳香環を示し、 $m$ は0または1の整数を示す) で表される基を示し、 $D$ はメチンまたは窒素原子を示す] で表されるピリダジノン誘導体またはその塩。

## 【請求項2】 化合物(1)の合成中間体である一般式(1a)

## 【化2】



【式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルコキシ基を示し、 $D$ はメチンまたは窒素原子を示す] で表されるピリダジノン誘導体またはその塩。

## 【請求項3】 一般式(1a)

## 【化3】



【式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルコキシ基を示し、 $D$ はメチンまたは窒素原子を示す] で表される化合物またはその塩と、一般式(2)

【化4】  $R^2-X$ 

(2)

【式中、 $R^3$ は置換されていてもよいアラルキル基、 $-(A)-$  ( $R^3$ は水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、テトラゾール基、低級アルコキシカルボニル基または置換されていてもよい芳香環を示し、 $A$ は炭素-炭素飽和結合または炭素-炭素不飽和結合を示し、 $n$ は2から5の整数を示す) または  $-(CHR^4)-(CH_2)_mC\equiv CR^5$  ( $R^4$ は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R^5$ は水素原子、保護されていてもよいヒドロシアルキル基、低級アルキル基または置換されていてもよい芳香環を示し、 $m$ は0または1の整数を示す)、 $X$ はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基または  $p$ -トルエンスルホニルオキシ基を示す] で表される化合物を反応に付すことを特徴とする請求項1に記載のピリダジノン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項4】 請求項1に記載のピリダジノン誘導体およびその塩を有効成分とするアデノシン $A_1$ 拮抗剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なピリダジノン誘導体またはその塩および合成中間体並びにその製造法、さらに当該ピリダジノン誘導体またはその塩を含有する医薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 アデノシンは、広範に存在する細胞表面上の受容体を介して様々な生理作用を発現する。アデノシン $A_1$ 受容体は、グアノシン $5'$ -三リン酸(GTP)結合タンパク質を介して、アデニル酸シクラーゼを抑制する性質を有し、全身に分布している。アデノシン $A_1$ 受容体を介する生理作用としては、神経伝達物質遊離の抑制、脂肪分解抑制、心筋収縮力の低下、腎血管とくに輸入細動脈の収縮および糸球体過量の低下、レニン分泌の低下等が知られている。アデノシン $A_1$ 受容体拮抗作用を示す誘導体として、ピラゾロピリジン誘導体の特開平2-243689号公報および同1-45385号公報に、プロベン酸誘導体の特開平7-118237号公報に、キサンチン誘導体がヨーロッパ特許451456号公報に、キサンチン誘導体が西独特許3843117号公報等を開示されている。

## 【0003】

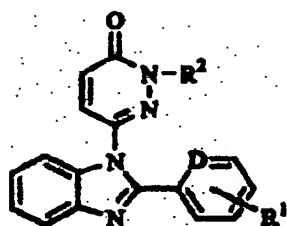
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、強力で選択的なアデノシン $A_1$ 受容体拮抗作用を示す、新規なピリダジノン誘導体またはその塩を見い出すことにある。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、新規なピリダジノン誘導体に、優れたアデノシン $A_1$ 受容体拮抗作用を有することを見い出した。すなわち本発明は、一般式

(1)

## 【化5】

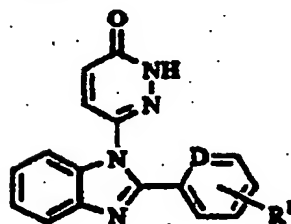


(1)

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアラルキル基、- (A)。- R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、テトラゾール基、低級アルコキシカルボニル基または置換されていてもよい芳香環を示し、Aは炭素-炭素飽和結合または炭素-炭素不飽和結合を示し、nは2から5の整数を示す。) または- (CHR<sup>4</sup>)- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>・C≡CR<sup>5</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基、低級アルキル基または置換されていてもよい芳香環を示し、mは0または1の整数を示す。) で表される基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示す〕で表されるピリダジノン誘導体またはその塩である。本発明のピリダジノン誘導体およびその塩は、アデノシン受容体拮抗物質で、特に選択的にアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有し、精神刺激剤、抗うつ剤、心不全治療剤、強心剤、虚血性心疾患に伴う不整脈治療剤、降圧剤、腎不全用剤、腎毒性予防・治療剤、腎機能保護剤、腎機能改善剤、腎炎予防・治療剤、ネフローゼ症候群予防・治療剤、利尿剤、浮腫治療剤、抗肥満剤、痛風治療剤、高尿酸血症治療剤等の医薬として有用である。

【0005】本発明は、さらに一般式(1a)

## 【化6】



(1a)

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルコキシ基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示す〕で表される化合物(1)の合成中間体である。

【0006】一般式(1)で表されるピリダジノン誘導体の置換基R<sup>1</sup>の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ等の炭素数1ないし4個の直鎖状または分枝状の低級アルコキシ基を挙げることができる。R<sup>2</sup>の置換されていてもよいアラルキル基としては、例えばベンジル基が挙げられ、置換基としては、水酸基、メチル、エチル、プロピル等の低級アルキル

基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の低級アルコキシ基を挙げることができる。R<sup>3</sup>の水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリフェニルメチルエーテル等のエーテル基を挙げることができる。R<sup>3</sup>のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。R<sup>3</sup>の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の炭素数1ないし4個の低級アルコキシカルボニル基を挙げることができる。

【0007】R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1ないし4個の直鎖状または分枝状の低級アルキル基を挙げることができる。R<sup>5</sup>の保護されていてもよいヒドロキシアルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシブチル等の水酸基が、例えばフォルメート、ベンゾエート、アセテート、トリフルオロアセテート、ピバロエート等のエステル基で保護された炭素数1ないし4個の直鎖状または分枝状の低級ヒドロキシアルキル基を挙げることができる。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の置換されていてもよい芳香環としては、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、テトラゾリル等が挙げられ、置換基としては水酸基、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-ブトキシ等の低級アルコキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、テトラゾリル、シアノ基等を挙げることができる。Aの炭素-炭素飽和結合を示す基としては、直鎖状または分枝状で炭素-炭素飽和結合にオキシ基を有してもよい。Aの炭素-炭素不飽和結合を示す基としては、二重結合を1ないし3個有し、二重結合に由来する異性体であるE体およびZ体のいずれも包含される。一般式(1)で示される化合物の塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の酸付加塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸の酸付加塩、酢酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸等の有機カルボン酸の酸付加塩、あるいはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属の塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属との塩等、生理学的に許容される酸または塩基の塩に導くことができる。

【0008】一般式(1)で示される化合物の製造法を以下に説明する。

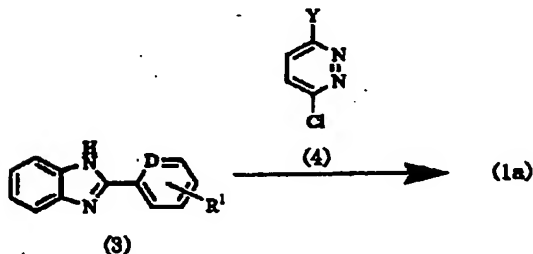
〔製造法1〕化合物(1)は、化合物(1a)と一般式【化7】 $R^2-X$  (2)

(式中、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基を示し、 $R^2$ は前記と同義)で表される化合物(2)を溶媒中で塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。化合物(2)において、Xのハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。反応に用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、tert-ブトキシカル륨、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属塩、ナトリウムアミド、リチウムアミド、リチウムイソプロピルアミド等のアミド塩基、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。反応に用いる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合溶媒として用いることができる。該塩基の使用量は、化合物(1a)に対して1ないし15当量、好ましくは1ないし5当量である。反応温度は、-30℃ないし用いた溶媒の沸点付近まで、好ましくは-10ないし150℃で行われる。反応時間は、通常30分ないし48時間、好ましくは1ないし20時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガス雰囲気で行うのが好ましく、必要に応じてヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属を加えることができる。

【0009】一般式(1a)で表される合成中間体は、下記に示す反応式で説明される製造法によって製造することができる。

〔製造法2〕

【化8】



(式中、Yはハロゲン原子またはベンゼンスルホニル基を示し、 $R^1$ およびDは前記と同義)

化合物(1a)は、化合物(3)と化合物(4)〔化合物(4)において、Yのハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる〕を溶媒中で塩基の存在下に反応させた後、加水分解反応に付すことにより製造することができる。化合物

(3)と化合物(4)を縮合させるために用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属塩、ナトリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等のアミド塩基、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。反応に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、DMF、DMA、DMSO、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合溶媒として用いることができる。反応温度は、通常0℃ないし用いた溶媒の沸点付近まで、好ましくは室温ないし100℃で行われる。反応時間は、通常1ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガス雰囲気で行うのが好ましい。

【0010】次に、上記反応によって得られる縮合成績体を加水分解反応に付し、化合物(1a)を製造する。加水分解反応に用いる塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。反応に用いる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合溶媒として用いることができる。反応温度は、通常室温ないし用いた溶媒の沸点付近まで、好ましくは50ないし120℃で行われる。反応時間は、通常15分ないし10時間、好ましくは15分ないし3時間である。出発原料として用いられる化合物は、それ自体文献既知の化合物か、あるいは文献記載の方法に準じ得ることができる。

【0011】本発明化合物(1)のうち、下記に示す代表的な化合物のアデノシンA<sub>1</sub>受容体拮抗作用について以下に詳述する。

〔試験化合物〕

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3(2H)-ピリダジノン(化合物A)

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-メトキシベンジル)-3(2H)-

ピリダジノン (化合物B)

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-フェニル-2-プロピニル)-3(2H)-ピリダジノン (化合物C)

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-カルボキシプロピル)-3(2H)-ピリダジノン (化合物D)

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ヒドロキシブチル)-3(2H)-ピリダジノン (化合物E)

6-オキソ-3-{2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}-1(6H)-ピリダジン酪酸 (FK-838: 対照薬)

【0012】 [アデノシンA<sub>1</sub>受容体結合試験] Brunsらの方法 [Mol. Pharmacol., 29, 331 (1986)] に若干の改良を加えて行った。ラット前脳に25倍量の氷冷した50mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン・塩酸 (Tris・HCl) 緩衝液 (25℃でpH7.4) を加え、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica社製) を用いて懸濁した。懸濁液を遠心分離 (30,000×g, 4℃, 20分間) し、得られた沈澱に、再び同量の50mM Tris・HCl緩衝液を加えて再懸\*

\* 濁後、同様の遠心分離を行った。沈澱物に40mg (湿重量) /mlの組織濃度になるように50mM Tris・HCl緩衝液を加え懸濁した。この組織懸濁液をアデノシンデアミネース2ユニット/ml (Sigma社製) の存在下、37℃で30分間インキュベートした。次いでこの組織懸濁液を同様に遠心分離し、得られた沈澱に12.5mg/mlの濃度になるように50mM Tris・HCl緩衝液を加え懸濁した。上記調製した組織懸濁液0.8mlに、トリチウムで標識した10nM シクロヘキシルアデノシン (<sup>3</sup>H-CHA: 1106.3ギガベクセル/ml: New England Nuclear社製) 100μlおよび試験化合物100μlを加えた (最終<sup>3</sup>H-CHA濃度 1nM, 組織量 10mg (湿重量) /ml)。25℃で2時間インキュベートした後、ガラス繊維濾紙 (GF/B: Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、ただちに氷冷した3mlの50mM Tris・HCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアル瓶に移し、シンチレーター (クリアゾルII: ナカライテスク社製) を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (Beckman社製) で測定した。試験化合物のアデノシンA<sub>1</sub>受容体結合 (<sup>3</sup>H-CHA結合) に対する阻害率は次式により求めた。

【数1】

被験薬存在下での結合量-非特異的結合量

$$\text{阻害率 (\%)} = 1 - \left( \frac{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right) \times 100$$

全結合量-非特異的結合量

(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100μMシクロペンチルアデノシン (Sigma社製) 存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。被験薬存在下での結合量とは各種濃度の試験化合物存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。

各試験化合物について50%阻害濃度を求め、阻害定数 (Ki値) をCheng and Prusoffの式より求めた。これら試\*

アデノシンA<sub>1</sub>受容体結合阻害作用

※ 試験化合物のアデノシンA<sub>1</sub>受容体に対する結合阻害作用は、Ki値で表1に示した。表示はKi値が1.0×10<sup>-7</sup>M以上の場合は+、9.9×10<sup>-8</sup>Mないし1.0×10<sup>-8</sup>Mの場合は++、9.9×10<sup>-9</sup>M以下の場合には+++とした。

【0013】

【表1】

化合物	Ki 値
A	+++
B	+++
C	+++
D	+
E	++
FK-838	++

【0014】 一般式(1)に示される新規なピリダジノン誘導体およびその塩は、アデノシンA<sub>1</sub>受容体に対して強力な拮抗作用を示す。したがって、本発明化合物

は、例えば精神刺激剤、抗うつ剤、心不全治療剤、強心剤、虚血性心疾患に伴う不整脈治療剤、降圧剤、腎不全用剤、腎毒性予防・治療剤、腎機能保護剤、腎機能改善

剤、腎炎予防・治療剤、ネフローゼ症候群予防・治療剤、利尿剤、浮腫治療剤、抗肥満剤、痛風治療剤、高尿酸血症治療剤として有用である。化合物(1)およびその塩はそれ自体、あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、スプレー剤、経皮吸収剤、注射剤等の形で経口または非経口的に投与することができる。投与量は、対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によって異なるが、例えば成人に投与する場合、経口投与で1日量1mgないし1000mg、静注では1日量0.1mgないし100mgで、これを1ないし3回に分けて投与することが好ましい。

#### 【0015】

【実施例】以下に、本発明に用いられる原料化合物および本発明の化合物(1)の製造方法を、それぞれ参考例および実施例により具体的かつ詳細に説明する。

#### 参考例1 3-(2-エトキシカルボニルフェニル)-2-プロピン-1-オール

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ安息香酸エチル(2.4ml, 15mmol)のジメチルホルムアミド(25ml)溶液に、二塩化ビ

\* ストリフェニルホスフィンパラジウム(105mg, 0.2mmol) およびトリエチルアミン(2.4ml, 18mmol)を加え均一溶液とした後に、プロパルギルアルコール(1.0ml, 18mmol)およびヨウ化第一銅(3mg, 0.01mol)を加え、遮光し80℃で1時間撹拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：5)で分離精製することにより、赤色油状物質として表題化合物(2.4g, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.40(3H, t, 7.0Hz), 4.40(2H, q, 7.0Hz), 4.54(2H, s), 7.33-7.58(3H, m), 7.89-7.98(1H, m).

$\text{IR}\nu_{\text{max}}(\text{neat})$  : 3454, 2990, 2945, 2250, 1713, 1299, 1254, 1083 $\text{cm}^{-1}$ .

【0016】以下、参考例1と同様の操作により表2～5に示される化合物を合成した。

【化9】  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$

【表2】

R <sup>5</sup>	物理恒数
3-ピリジル (参考例2)	黄色アモルファス、収率 18% $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 2.91(1H, s), 4.51(2H, s), 7.26(1H, dd, 5.7Hz, 6.8Hz), 7.74(1H, d, 6.8Hz), 8.53(1H, d, 5.7Hz), 8.68(1H, s). $\text{IR}\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ : 3196, 3040, 2926, 2848, 1476, 1407, 1024, 804, 699 $\text{cm}^{-1}$ .
2-ピリジル (参考例3)	無色粉末(mp.68℃)、収率 26% $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 2.61(1H, t, 5.7Hz), 4.53(1H, d, 5.7Hz), 7.17-7.67(3H, m), 8.56(1H, d, 6.4Hz). $\text{IR}\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ : 3210, 3049, 2945, 1587, 1467, 1434, 1362, 1032, 996, 963 $\text{cm}^{-1}$ .
4-ピリジル (参考例4)	無色粉末(mp.106-108℃)、収率 69% $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 1.66(1H, s), 4.51(2H, s), 7.26(2H, d, 5.3Hz), 8.54(1H, d, 5.3Hz). $\text{IR}\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ : 3124, 2890, 1596, 1410, 1317, 1002, 834 $\text{cm}^{-1}$ .

【0017】

【表3】

R <sup>6</sup>	物理恒数
ピリミジン -5-イル (参考例5)	茶色粉末(mp.69℃)、収率 70% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.61(1H, t, 1.9Hz), 4.53(2H, d, 1.9Hz), 8.78(2H, s), 9.14(1H, s). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3340, 1548, 1440, 1407, 1038, 717, 636 cm <sup>-1</sup> .
3-メトキシ フェニル (参考例6)	茶色油状物質、収率 71% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.68(1H, t, 6.2Hz), 3.79(3H, s), 4.49(2H, d, 6.2Hz), 6.97-7.25(4H, m). IRν <sub>max</sub> (neat) : 3401, 2998, 1287, 1203, 1164, 1041, 687 cm <sup>-1</sup> .
2-メトキシ フェニル (参考例7)	黄色粉末(mp.61-62℃)、収率 74% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.72(1H, t, 6.2Hz), 3.88(3H, s), 4.54(2H, d, 6.2Hz), 6.82-6.97(2H, m), 7.15-7.44(2H, m). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3310, 2908, 2866, 2230, 1494, 1434, 1260, 1232, 1188cm <sup>-1</sup> .
4-メチル フェニル (参考例8)	赤色油状物質、収率 100% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.65(1H, s), 2.34(3H, s), 4.47(2H, s) 7.06-7.38(4H, m). IRν <sub>max</sub> (neat) : 3352, 2920, 2860, 2262, 1659, 1512, 1437, 1380cm <sup>-1</sup> .

【0018】

【表4】

R <sup>6</sup>	物理恒数
4-シアノ フェニル (参考例9)	淡黄色粉末(mp. 69-70 °C)、収率 90% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.52(1H, t, 6.2Hz), 4.14(2H, d, 6.2 Hz), 7.26-7.70(4H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3520, 2950, 2224, 1602, 1500, 1047, 827 cm <sup>-1</sup> .
2-シアノ フェニル (参考例10)	茶色粉末(mp. 50°C)、収率 36% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.11(1H, t, 6.4Hz), 4.57(2H, d, 6.4 Hz), 7.26-7.70(4H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3484, 2236, 1479, 1026, 762cm <sup>-1</sup> .
4-ビフェニル (参考例11)	無色粉末(mp. 116 °C)、収率 100% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.71(1H, t, 6.0Hz), 4.52(2H, d, 6.0 Hz), 7.38-7.52(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3280, 2249, 1485, 1404, 1038, 1011, 954, 837, 762cm <sup>-1</sup> .
2-ナフチル (参考例12)	茶色油状物質、収率 31% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.78(1H, t, 5.7Hz), 4.62(2H, d, 5.7 Hz), 7.41-7.88(6H, m), 8.27-8.37(1H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3328, 3058, 1584, 1398, 1098, 1017, 798, 771cm <sup>-1</sup> .

【表5】

R <sup>6</sup>	物理恒数
2-チアゾリル (参考例13)	茶色油状物質、収率 48% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.86(1H, s), 4.54(2H, s), 7.35(1H, d, 3.3Hz), 7.83(1H, d, 3.3Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3286, 3118, 2890, 2260, 1482, 1215, 1134, 1032, 726, 621cm <sup>-1</sup> .

【0019】参考例14 4-フェニル-3-ブチン-2-オール

参考例1と同様の操作により合成した。

赤色油状物質、収率 64%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.55(3H, d, 6.2Hz), 1.85(1H, d, 5.1Hz), 4.75(1H, dd, 5.1, 6.2Hz), 7.36(5H, m).  
IR ν<sub>max</sub> (neat) : 3364, 2980, 2260, 1491, 1446, 1371, 1104, 1074, 930, 753, 690cm<sup>-1</sup>.

参考例15 3-プロモ-1-フェニル-1-プロピン

3-フェニル-2-プロピン-1-オール(320mg, 2.3mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液に、氷冷下トリフェニルホスフィン(1.8g, 7.0mmol)を加えて5分間攪拌し、次いで四臭化炭素(1.54g, 4.6mmol)を加え室温で2時間攪拌した。氷\*

\* 冷下、水 20mlを加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：10)で分離精製することにより、黒色油状物質として表題化合物(270mg, 60%)を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.37(2H, s), 7.25-7.52(5H, m).  
IR ν<sub>max</sub> (neat) : 3024, 2997, 2298, 2251, 1490, 1274, 1248, 756, 690, 672cm<sup>-1</sup>.

【0020】以下、参考例15と同様の操作により表6に示される化合物を合成した。

【化10】 Br-CH<sub>2</sub>-C≡C-R<sup>5</sup>

【表6】



R <sup>5</sup>	物理恒数
4-シアノ フェニル (参考例16)	無色粉末(mp.81℃)、収率 77% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.15(2H, s), 7.33-7.68(4H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr): 3088, 2998, 2956, 2218, 1503, 1191, 840, 555cm <sup>-1</sup> .
2-シアノ フェニル (参考例17)	黒色粉末(mp.53℃)、収率 93% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.19(2H, s), 7.26-7.70(4H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr): 2998, 2224, 1485, 1446, 1200, 765, 609cm <sup>-1</sup> .

【0021】参考例18 3-クロロ-1-(3-ピリジル)-1-  
プロピン

3-(3-ピリジル)-2-プロピン-1-オール(102mg, 0.77mmo  
l)の塩化メチレン(1ml)溶液にジメチルホルムアミドを1  
滴加え、さらに氷冷下、塩化チオニル(100mg, 0.84mmo  
l)を加えた。室温で1時間攪拌後、水10mlを加えクロ  
ホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エ  
チル:ヘキサン=1:10)で分離精製することにより、茶\*

\* 色油状物質として表題化合物(87mg, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.38(2H, s), 7.25(1H, dd, 4.2,  
8.1Hz), 7.73(1H, d, 8.1Hz), 8.55(1H, d, 4.2Hz), 8.6  
8(1H, s).

IR ν<sub>max</sub> (neat): 3040, 2980, 2948, 2240, 1476, 1408,  
1280, 1252, 804, 700, 624cm<sup>-1</sup>.

20 【0022】以下、参考例18と同様の操作により表7  
~11に示される化合物を合成した。

【化11】C1-CH<sub>2</sub>-C≡C-R<sup>5</sup>

【表7】

R <sup>5</sup>	物理恒数
2-ピリジル (参考例19)	茶色油状物質、収率 90% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.37(2H, s), 7.26-7.66(3H, m), 8.85 (1H, d, 6.9Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat): 1581, 1563, 1464, 1428, 1275, 1254, 981cm <sup>-1</sup> .
4-ピリジル (参考例20)	黒色油状物質、収率 41% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.34(2H, s), 7.26(2H, d, 5.7Hz), 8.56(2H, d, 5.7Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat): 3461, 1593, 1407, 1278, 1251, 996, 819, 696cm <sup>-1</sup> .
ピリミジン -5-イル (参考例21)	無色粉末(mp.56℃)、収率 65% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.38(2H, s), 8.79(2H, s), 9.16(1H, s). IR ν <sub>max</sub> (KBr): 2986, 2938, 2314, 1548, 1413, 1284, 1260cm <sup>-1</sup> .
3-メトキシ フェニル (参考例22)	橙色油状物質、収率 73% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.79(3H, s), 4.37(2H, s), 6.97-7.23 (4H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat): 3002, 2899, 2296, 1599, 1578, 1485, 1293, 1257, 1206, 1044cm <sup>-1</sup> .

R <sup>5</sup>	物理恒数
2-メトキシ フェニル (参考例23)	赤色油状物質、収率 100% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 3.88(3H, s), 4.43(2H, s), 6.82-6.97 (2H, m), 7.32-7.45(2H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3004, 2944, 2836, 2224, 1494, 1272, 1251, 1023, 750cm <sup>-1</sup> .
4-メチル フェニル (参考例24)	淡赤色油状物質、収率 100% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 2.34(3H, s), 4.36(2H, s), 7.06-7.38 (4H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 2920, 2218, 1737, 1512, 1275, 1251, 816cm <sup>-1</sup> .
4-ビフェニル (参考例25)	黄色粉末(mp. 38°C)、収率 69% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 4.39(2H, s), 7.26-7.78(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3028, 2218, 1581, 1485, 1335, 1275, 1248cm <sup>-1</sup> .
2-エトキシ カルボニル フェニル (参考例26)	無色油状物質、収率 69% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.41(3H, t, 7.1Hz), 4.41(2H, q, 7.1 Hz), 4.43(2H, s), 7.38-7.59(3H, m), 7.90-8.00(1H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3015, 2215, 1725, 1287, 1251, 1134, 1083, 756, 693cm <sup>-1</sup> .

【表 9】

R <sup>5</sup>	物理恒数
2-ナフチル (参考例27)	茶色油状物質、収率 87% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 4.52(2H, s), 7.41-7.89(6H, m), 8.25 (1H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3058, 2224, 1587, 1306, 1254, 798, 693 cm <sup>-1</sup> .

【0024】

【表 10】

【化 12】 Cl-(CHR')-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡CR<sup>5</sup>

R <sup>4</sup>	m	R <sup>5</sup>	物理恒数
Me (参考例28)	0	H	無色油状物質、収率 29% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.61(3H, dd, 1.7, 3.3Hz), 2.56(1H, d, 1.7Hz), 5.21(1H, q, 3.3Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3292, 3005, 2955, 2151, 1377, 1332, 1197, 1119, 1086, 1017, 882, 843, 825, 744, 675cm <sup>-1</sup> .
H (参考例29)	0	Me	黄色油状物質、収率 7% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.87(3H, t, 2.2Hz), 4.61 (2H, q, 2.2Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3060, 2360, 2298, 1362, 1209, 1152, 996, 948, 909, 801, 696cm <sup>-1</sup> .

【0025】

【表11】

R <sup>4</sup>	m	R <sup>5</sup>	物理恒数
H (参考例30)	0	Bt	茶色油状物質、収率 35% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.15(3H, t, 7.3Hz), 2.21 (2H, m), 4.63(2H, t, 2.2Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 2980, 2946, 2305, 2249, 1209, 963, 939, 909, 780, 756, 693cm <sup>-1</sup> .
H (参考例31)	1	H	無色油状物質、収率 73% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.04(1H, t, 2.2Hz), 2.63 (2H, m), 4.08(2H, t, 1.1Hz). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3292, 2962, 2900, 2125, 1206, 1026, 990, 885, 741cm <sup>-1</sup> .
Me (参考例32)	0	Ph	赤色油状物質、収率 94% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.84(3H, d, 6.8Hz), 4.65 (1H, q, 6.8Hz), 7.32-7.77(5H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3058, 2986, 2932, 2236, 1491, 1443, 1320, 1221, 1071, 756, 690, 648cm <sup>-1</sup> .

【0026】参考例33 1-クロロ-4-(テトラヒドロピ  
ラニルオキシ)ブタン

硝酸第二セリウムアンモニウム(96mg, 0.5mmol)のアセ  
トニトリル(10ml)溶液に、4-クロロブタノール(5.2g, 4  
7.6mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液を加えた。氷冷  
下、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(4.4g, 52.4mmol)をゆっく  
りと加え、室温にて2時間攪拌後、水(50ml)を加えてエ  
ーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ  
ル：ヘキサン=1：5)で分離精製することにより、無色  
油状物質として表題化合物(4.4g, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38-2.06(8H, m), 3.31-3.83(6H,  
40 m), 4.57(1H, s).  
IR ν<sub>max</sub> (neat) : 2944, 2866, 1443, 1353, 1134, 1119, 1074,  
1035, 1023cm<sup>-1</sup>.

【0027】参考例34 N-(6-クロロピリダジン-3-イ  
ル)-1,2-フェニレンジアミン

アルゴン雰囲気下、2-(ホルミルアミノ)アニリン(4.70  
g, 35mmol)のジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、氷冷  
下、水素化ナトリウム(1.65g, 41mmol)を加え室温にて3  
0分間攪拌した後、3,6-ジクロロピリダジン(6.17g, 41m  
mol)を加え室温にて15時間攪拌した。水(5ml)を加えた  
50 後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2)で分離精製することにより、緑白色結晶(mp. 146-148℃)として表題化合物(1.52g, 20%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.88(2H, br), 6.59-6.86(3H, m), 7.07-7.24(3H, m).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3328, 3220, 1599, 1581, 1515, 1446, 1404, 744cm<sup>-1</sup>.

【0028】参考例35 1-(6-ベンゼンスルホニルピリダジン-3-イル)-2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール  
2-フェニルベンズイミダゾール(112mg, 0.58mmol)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、炭酸カリウム(120mg, 0.87mmol)および3-クロロ-6-ベンゼンスルホニルピリダジン(220mg, 0.87mmol)を加え80℃で6時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水(10ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：4)で分離精製することにより、無色粉末(mp. 196-197℃)として表題化合物(205mg, 86%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.26-7.83(12H, m), 8.11-8.21(4H, m).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 2996, 1557, 1419, 1332, 1161, 741, 687, 603cm<sup>-1</sup>.

【0029】参考例36 1-(6-ベンゼンスルホニルピリダジン-3-イル)-2-(2-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール

参考例37と同様の操作により合成した。

無色粉末(mp. 182-183℃)、収率 33%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.17(1H, s), 7.28(1H, s), 7.60-7.68(6H, m), 8.04-8.24(5H, m), 8.47(1H, s), 8.57(1H, s).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3092, 1692, 1404, 1326, 1311, 1164, 1116, 1074, 762, 723, 606, 597cm<sup>-1</sup>.

参考例37 1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、2-フェニルベンズイミダゾール(3.88g, 20mmol)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(880mmol, 22mmol)を加え室温で30分間攪拌した後、3,6-ジクロロピリダジン(6.17g, 41mmol)を加え80℃で15時間攪拌した。氷冷下、反応液に水(50ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：3)で分離精製することにより、黄色粉末(mp. 137-138℃)として表題化合物(393mg, 6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.03(1H, d, 9.0Hz), 7.33-8.07(10

H, m).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3370, 3280, 3052, 1455, 1425, 1149, 738, 702cm<sup>-1</sup>.

【0030】参考例38 4-アセトキシ-2-ブチン-1-オール

2-ブチン-1,4-ジオール(15.6g, 181mmol)を塩化メチレン(200ml)に懸濁し、トリエチルアミン(18.3ml, 181mmol)を加えた後、氷冷下、無水酢酸(17.1ml, 181mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液を滴下し0℃で14.5時間攪拌した。水(100ml)を加えた後、塩化メチレンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：3)で分離精製することにより、黄色油状物質として表題化合物(8.58g, 37%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10(3H, s), 4.31(2H, br), 4.7(s, 2H).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 3424, 2955, 1743, 1440, 1383, 1362, 1230, 1140, 1020, 969cm<sup>-1</sup>.

【0031】参考例39 4-アセトキシ-1-(4-トルエンスルホニルオキシ)-2-ブチン

4-アセトキシ-2-ブチン-1-オール(1.28g, 10mmol)の塩化メチレン(7ml)溶液に、トリエチルアミン(1.67ml, 12mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、0℃で塩化4-トルエンスルホニル(2.29g, 12mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液を滴下し、1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水(10ml)を加え10分間攪拌した後、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2)で分離精製することにより、黄色油状物質として表題化合物(2.08g, 74%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.07(2H, d, 8.1Hz), 2.45(3H, s), 4.57(2H, s), 4.74(2H, s), 7.35(2H, d, 8.1Hz), 7.82(2H, d).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 2950, 1749, 1371, 1224, 1188, 1176, 951, 666, 576, 555cm<sup>-1</sup>.

【0032】参考例40 3-(2-チアゾリル)-2-プロピニル-1-メタンスルホン酸エステル

アルゴン雰囲気下、3-(2-チアゾリル)-2-プロピン-1-オール(563mg, 4.0mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.67ml, 4.8mmol)および塩化メタンスルホン(0.37ml, 4.8mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水(1ml)を加え10分間攪拌した後、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、黄色油状物質として表題化合物(755mg, 87%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.16(3H, s), 5.11(2H, s), 7.43(1H, d, 3.0Hz), 7.88(1H, d, 3.0Hz).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 3155, 3055, 2975, 2280, 1479, 1359, 1221, 1173, 1134, 969, 933cm<sup>-1</sup>.

【0033】実施例1 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3(2H)-ピリダジノン

参考例36で製造した1-(6-ベンゼンスルホニルピリダジン-3-イル)-2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール(67.2mg, 0.16mmol)を10%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)に懸濁させ、30分間加熱還流した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水(10ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2)で分離精製することにより、無色粉末(mp. 220-222℃)として表題化合物(35.0mg, 74%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.96(2H, s), 7.31-7.77(8H, m), 7.84-7.93(1H, m), 8.13(1H, br).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 2860, 2689, 1659, 1590, 1491, 1446, 1365, 996, 738cm<sup>-1</sup>.

参考例37で製造した1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール(368mg, 1.2mmol)を10%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)に懸濁させ、30分間加熱還流した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水(10ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2)で分離精製することにより、無色粉末(mp. 220-222℃)として表題化合物(296mg, 86%)を得た。

【0034】実施例2 6-[2-(2-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-3(2H)-ピリダジノン

実施例1と同様の操作により合成した。

無色粉末(mp. 205℃(dec.)), 収率 57%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.98(1H, s), 7.09(1H, s), 7.31-7.41(4H, m), 7.82-7.92(2H, m), 8.32-8.41(2H, m).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3424, 3064, 2866, 1686, 1599, 1449, 738cm<sup>-1</sup>.

実施例3 6-[2-(3-メトキシ)フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2-フェニレンジアミン(300mg, 1.36mmol)の塩化メチレン(30ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.23ml, \*

\* 1.63mmol)、m-アノイルクロリド(0.21ml, 1.50mmol)を順次滴下し、室温にて3時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸(30ml)に溶解し、12時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を濃縮(1/10)し、塩化メチレンで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で分離精製することにより、黄色アモルファスとして表題化合物(188mg, 43%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.81(3H, s), 6.97-7.94(10H, m), 7.94(1H, br).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3153, 2980, 1686, 1593, 1458, 1434, 1362, 1230, 741cm<sup>-1</sup>.

【0035】実施例4 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3(2H)-ピリダジノン

20 アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3(2H)-ピリダジノン(115mg, 0.40mmol)のジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(19mg, 0.48mmol)を加え室温にて15分間攪拌した。この際、等量の臭化リチウムまたはヨウ化ナトリウムを加えて反応を行っても良い。その後、4-プロモ酪酸エチルエステル(86μl, 0.60mmol)を加え、室温で30分間攪拌後、80℃にて更に攪拌した。放冷後、水(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、淡橙色飴状物質として表題化合物(120mg, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(3H, t, 7.0Hz), 2.11(2H, t, 6.6Hz), 2.34(2H, t, 6.6Hz), 4.13(2H, q, 7.0Hz), 4.24(2H, t, 6.6Hz), 6.95(2H, s), 7.31-7.70(8H, m), 7.83-7.93(1H, m).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 2980, 1725, 1674, 1461, 1443, 1368, 1332, 1299, 1263, 1176, 741cm<sup>-1</sup>.

40 【0036】以下、実施例4と同様の操作により表12

～19に示される化合物(R<sup>1</sup>=H, D=炭素原子である式1の化合物)を合成した。

【表12】

R <sup>2</sup>	物理恒数
2-エトキシ カルボニル エチル (実施例5)	無色油状物質、収率 54% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.19(3H, t, 7.3Hz), 2.81(2H, t, 6.8 Hz), 4.12(2H, q, 7.3Hz), 4.51(2H, q, 6.8Hz), 6.94(2H, s), 7.71-7.32(8H, m), 7.85-7.95(1H, m). IRν <sub>max</sub> (neat) : 2974, 1734, 1674, 1593, 1461, 1368, 1194cm <sup>-1</sup> .
4-エトキシ カルボニル ブチル (実施例6)	無色油状物質、収率 60% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.24(3H, t, 7.3Hz), 1.66-1.75(4H, m), 2.34(2H, t, 7.3Hz), 4.01-4.28(4H, m), 6.97(2H, s), 7.31-7.69(8H, m), 7.85-7.94(1H, m). IRν <sub>max</sub> (neat) : 2994, 1728, 1671, 1590, 1461, 1443, 1368cm <sup>-1</sup> .

【0037】

【表13】

R <sup>2</sup>	物理恒数
3-エトキシ カルボニル 2-プロペニル (実施例7)	黄色油状物質、収率 62% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.30(3H, t, 7.3Hz), 4.23(2H, q, 7.3 Hz), 4.93(2H, d, 4.6Hz), 5.92(1H, d, 15.6Hz), 6.87-7.09 (3H, m), 7.36-7.76(8H, m), 7.84-7.93(1H, m). IRν <sub>max</sub> (neat) : 2935, 1722, 1677, 1593, 1461, 1302, 1176cm <sup>-1</sup> .
3-シアノ プロピル (実施例8)	黄色粉末(mp.132 °C)、収率 77% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 2.08-2.94(4H, m), 4.26(2H, t, 6.4Hz), 7.04-7.86(11H, m). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3058, 2938, 2248, 1770, 1674, 1590, 1461, 1443, 1365, 1329cm <sup>-1</sup> .
4-クロロ ブチル (実施例9)	黄色油状物質、収率 41% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.66-1.79(6H, m), 4.22(2H, t, 6.8Hz), 6.99(2H, s), 7.26-7.62(9H, m). IRν <sub>max</sub> (neat) : 2932, 1720, 1590, 1461, 1368, 741cm <sup>-1</sup> .

【0038】

【表14】

R <sup>2</sup>	理恒数
3-クロロ プロピル (実施例10)	茶色油状物質、収率 44% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 2.14-2.28(2H, m), 3.50(2H, t, 7.1Hz), 4.34(2H, t, 6.8Hz), 6.99-7.85(11H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 2926, 1725, 1680, 1446, 1335, 744cm <sup>-1</sup> .
2-プロピニル (実施例11)	無色粉末(mp. 133-134 °C)、収率 93% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 2.41(1H, s), 5.02(2H, s), 6.92(2H, s) 7.26-7.84(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3260, 2100, 1676, 1594, 1476, 1460, 1364, 748, 698cm <sup>-1</sup> .
3-メトキシ ベンジル (実施例12)	無色アモルファス、収率 60% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 3.80(3H, s), 5.34(2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.20-7.43(8H, m), 7.57-7.72(2H, m), 7.82- 7.90(1H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3100, 2980, 1674, 1590, 1461, 1260, 741cm <sup>-1</sup> .
3-フェニル- 2-プロピニル (実施例13)	無色アモルファス、収率 27% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 5.26(2H, s), 6.90(2H, s), 7.26-7.68 (14H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 1677, 1593, 1461, 1443, 1362, 741, 693 cm <sup>-1</sup> .

【0039】

【表15】

R <sup>2</sup>	物理恒数
4-ペンタノイル (実施例14)	茶色油状物質、収率 91% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.55(3H, s), 2.06-2.50(4H, m), 4.20 (2H, t, 7.1Hz), 6.96(2H, s), 7.26-7.65(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 3051, 3000, 2949, 1716, 1674, 1590, 1476, 1461, 1443, 1368cm <sup>-1</sup> .
3-(3-メトキシフェニル)- 2-プロピニル (実施例15)	茶色アモルファス、収率 40% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.78(3H, s), 5.25(2H, s), 6.90-7.82 (15H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 2999, 2908, 1677, 1593, 1479, 1461, 1440, 1386, 1287cm <sup>-1</sup> .
1-メチル- 2-プロピニル (実施例16)	黄色アモルファス、収率 32% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.63(3H, d, 6.8Hz), 2.38(1H, d, 2.4 Hz), 6.05(1H, m), 6.94(2H, s), 7.26-7.94(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3298, 1671, 1593, 1476, 1461, 1362, 1290cm <sup>-1</sup> .
2-ブチニル (実施例17)	黄色油状物質、収率 30% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.88(3H, t, 2.2Hz), 4.95(2H, q, 2.2 Hz), 6.90(2H, s), 7.26-7.63(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 2920, 1677, 1593, 1476, 1461, 1365, 696cm <sup>-1</sup> .

【 0 0 4 0 】

【表 1 6】



R <sup>2</sup>	物理恒数
2-ペンチニル (実施例18)	無色粉末(mp.154℃)、収率 65% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.17(3H, t, 7.5Hz), 2.23(2H, m), 4.97 (2H, t, 2.0Hz), 6.88(2H, s), 7.26-7.71(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 2980, 1677, 1593, 1476, 1461, 1443, 1365, 1335, 1299, 909cm <sup>-1</sup> .
3-ブチニル (実施例19)	無色粉末(mp.169℃)、収率 37% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 1.98(1H, t, 2.6Hz), 2.73(2H, dt, 2.6, 6.8Hz), 4.39(2H, t, 6.8Hz), 6.94(2H, s), 7.26-7.84(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3292, 1688, 1590, 1476, 1440, 1371, 1338cm <sup>-1</sup> .
3-(4-メチル フェニル)-2- プロビニル (実施例20)	茶色粉末(mp.169-170℃)、収率 57% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 2.37(3H, s), 5.25(2H, s), 6.89(2H, s), 7.18-7.68(13H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3014, 1680, 1593, 1461, 1368, 1335, 735 cm <sup>-1</sup> .
3-(3-ピリジ ル)-2- プロビニル (実施例21)	無色粉末(mp.140-141℃)、収率 14% <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ : 5.26(2H, s), 6.94(2H, s), 7.11-7.91 (11H, m), 8.56-8.70(2H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3088, 2948, 2875, 1674, 1476, 1440, 1365, 1332, 1299, 762cm <sup>-1</sup> .

\* 【表17】

【0041】

\*

R <sup>2</sup>	物理恒数
3-(2-ピリジ ル)-2- プロピニル (実施例22)	茶色アモルファス、収率 2% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.28(2H, s), 6.90(2H, s), 7.20-7.90 (12H, m), 8.62(1H, d, 4.6Hz). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3012, 1677, 1593, 1461, 1365, 744, 696 cm <sup>-1</sup> .
3-(4-ピリジ ル)-2- プロピニル (実施例23)	無色粉末(mp.171-172 °C)、収率 28% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.25(2H, s), 6.94(2H, s), 7.16-7.91 (11H, m), 8.58(2H, br). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3001, 1671, 1590, 1476, 1461, 1440, 1365, 1302, 744cm <sup>-1</sup> .
3-(5-ピリミ ジニル)-2- プロピニル (実施例24)	無色粉末(mp.174 °C)、収率 35% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.26(2H, s), 7.26(2H, s), 7.33-7.84 (9H, m), 8.79(2H, s), 9.17(1H, s). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3102, 3005, 2990, 1680, 1593, 1476, 1461, 1443, 1413, 1368 cm <sup>-1</sup> .
3-(4-シアノ フェニル)-2- プロピニル (実施例25)	黄色アモルファス、収率 9% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.25(2H, s), 6.95(2H, s), 7.26-7.67 (13H, m). IRν <sub>max</sub> (KBr) : 3058, 2995, 2801, 2275, 1677, 1593, 1476, 1461, 1443, 1365, 1332cm <sup>-1</sup> .

\* 【表18】

【0042】

\*

R <sup>2</sup>	物理恒数
3-(2-シアノ フェニル)-2- プロピニル (実施例26)	茶色油状物質、収率 87% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.31(2H, s), 6.92(2H, s), 7.26-7.64 (13H, m). IR ν <sub>max</sub> (neat) : 2996, 2199, 1680, 1593, 1479, 1461, 1365cm <sup>-1</sup> .
3-(4-ピフェ ニル)-2- プロピニル (実施例27)	黄色粉末(mp.192-195 °C)、収率 81% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.28(2H, s), 6.91(2H, s), 7.26-7.93 (18H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3101, 2998, 2905, 2192, 1677, 1593, 1461, 762, 729, 696cm <sup>-1</sup> .
3-(2-メトキ シフェニル)- 2-プロピニル (実施例28)	黄色アモルファス、収率 73% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.83(3H, s), 5.32(3H, s), 6.87-7.17 (4H, m), 7.35-7.90(11H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3055, 2920, 1674, 1593, 1461, 1437, 1263cm <sup>-1</sup> .
3-(2-エトキ シカルボニル フェニル)-2- プロピニル (実施例29)	黄色アモルファス、収率 71% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.32(3H, t, 7.2Hz), 4.29(2H, q, 7.2 Hz), 5.31(2H, s), 6.91(2H, s), 7.02-8.01(13H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3120, 3045, 1722, 1677, 1593, 1461, 1260, 1254, 744cm <sup>-1</sup> .

\* 【表19】

【0043】

\*

R <sup>2</sup>	物理恒数
3-(2-ナフチル)-2-プロピニル (実施例30)	黄色アモルファス、収率 70% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 5.40(2H, s), 6.92(2H, s), 7.34-7.90 (15H, m), 8.28(1H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3022, 1677, 1593, 1476, 1461, 1440, 1362, 1332, 1293, 771, 741cm <sup>-1</sup> .
2-プロベニル (実施例31)	黄色粉末(mp. 179-181 °C)、収率 61% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 4.80(2H, d, 5.7Hz), 5.27(2H, m), 5.93(1H, m), 6.95(2H, s), 7.31-7.93(9H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3120, 2995, 1674, 1593, 1476, 1461, 1440, 1368, 1338, 1314, 765, 747, 699cm <sup>-1</sup> .
4-フェニル-3-ブチン-2-イル (実施例32)	黄色アモルファス、収率 66% <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.75(3H, d, 6.8Hz), 6.28(1H, q, 6.8 Hz), 6.89(2H, s), 7.01-7.91(14H, m). IR ν <sub>max</sub> (KBr) : 3070, 2990, 2240, 1674, 1593, 1461, 1443, 1362, 741, 690cm <sup>-1</sup> .

【0044】実施例33 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-アセトキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3(2H)-ピリダジノン(1.30g, 4.50mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、氷冷下、水素下ナトリウム(216mg, 5.40mmol)を加え室温にて15分間攪拌した。その後、4-アセトキシ-1-(4-トルエンシルホニルオキシ)-2-ブチン(1.91g, 6.75mmol)を加え80℃にて30分間攪拌した。放冷後、水(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1)で分離精製することにより、黄色結晶(mp. 166-169℃)として表題化合物(1.17g, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.09(3H, s), 4.74(2H, s), 5.05(2H, s), 6.91(2H, s), 7.33-7.90(9H, m).  
IR ν<sub>max</sub> (KBr) : 3070, 2948, 1728, 1668, 1593, 1461, 1443, 1365, 1242, 753cm<sup>-1</sup>.

【0045】実施例34 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-[3-(2-チアゾリル)-2-プロピニル]-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3(2H)-ピリダジノン(577mg, 2.00mmol)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、氷冷下、水素下ナトリウム(88mg, 2.20mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。その後、3-(2-チアゾリル)-2-プロピニル-1-メタンシルホン酸エステル(755mg, 4.00mmol)を加え80℃にて30分間攪拌した。放冷後、水(10ml)を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、黄色結晶(mp. 82-86℃)として表題化合物(53mg, 7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.29(2H, s), 6.91(2H, s), 7.29-7.89(11H, m).  
IR ν<sub>max</sub> (KBr) : 3100, 2960, 2270, 1677, 1593, 1461, 1365, 1179, 738, 696, 504cm<sup>-1</sup>.

【0046】実施例35 6-[2-(2-ピリジル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-[3-(2-ピリジル)-2-プロピニル]-3(2H)-ピリダジノン

実施例4と同様の操作により合成した

無色粉末(mp. 132℃)、収率 50%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.21(2H, s), 7.08(1H, s), 7.17(1H, s), 7.23-7.46(4H, m), 7.73-7.92(4H, m), 8.38-8.64(4H, m).  
IR ν<sub>max</sub> (KBr) : 3098, 1677, 1596, 1452, 1374, 738cm<sup>-1</sup>.

実施例36 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(E-3-フェニル-2-プロベニル)-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(2-プロベニル)-3(2H)-ピリダジノン(87mg, 0.27mmol)をアセトニトリル(5ml)に懸濁し、トリエチルアミン(70ml, 0.53mmol)、二塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム(2mg, 0.003mmol)および硝酸銀(45mg, 0.265mmol)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル(20ml)で希釈し、水、飽和食塩水で順次

30

40

50

洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、白色アモルファスとして表題化合物(80mg, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.91(2H, d, 6.6Hz), 6.42-6.68(2H, m), 6.97(2H, s), 7.35-7.59(14H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr) : 3080, 1671, 1593, 1476, 1461, 1443, 1365, 1329, 1293, 1263, 840, 762, 741,  $696\text{cm}^{-1}$ .

【0047】実施例37 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-カルボキシプロピル)-3(2H)-ピリダジノン

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3(2H)-ピリダジノン(83mg, 0.2mmol)のメタノール(2ml)溶液に、1N水酸化ナトリウム(1.5ml)を加え室温にて30分間攪拌した。水(10ml)を加えた後、6N塩酸でpH1とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、無色アモルファスとして表題化合物(77mg)を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.10(2H, t, 6.6Hz), 2.35(2H, t, 6.6Hz), 4.26(2H, t, 6.6Hz), 6.98(2H, s), 7.29-7.67(8H, m), 7.84-7.94(1H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr) : 2994, 1725, 1674, 1590, 1461, 1443, 1368,  $744\text{cm}^{-1}$ .

実施例38 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル]-3(2H)-ピリダジノン

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-シアノプロピル)-3(2H)-ピリダジノン(70mg, 0.20mmol)のトルエン(5ml)溶液に、トリメチルスズアジド(61mg, 0.30mmol)を加え16時間還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノール(5ml)に溶解し、2N塩酸(5ml)を加え室温で1時間攪拌した。水(10ml)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、橙色粉末(mp.  $175^\circ\text{C}$ )として表題化合物(43mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.90-2.58(4H, m), 3.89-3.94(2H, m), 6.73-7.73(12H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr) : 3406, 1659, 1581, 1458, 753, 693, 615,  $561\text{cm}^{-1}$ .

【0048】実施例39 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-テトラヒドロピラニルオキシブチル)-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3(2H)-ピリダジノン(267mg, 0.93mmol)の

ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(41mg, 1.02mmol)を加え室温にて15分間攪拌した。その後、1-クロロ-4-(テトラヒドロピラニルオキシ)ブタン(214mg, 1.13mmol)を加え $80^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。水(10ml)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：5)で分離精製することにより、茶色油状物質として表題化合物(260mg, 63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38-2.06(8H, m), 3.31-3.83(6H, m), 4.23(2H, t, 6.8Hz), 4.57(1H, s), 6.99-7.65(11H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (neat) : 2944, 2866, 1670, 1443, 1353, 1134, 1119, 744,  $698\text{cm}^{-1}$ .

実施例40 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ヒドロキシブチル)-3(2H)-ピリダジノン

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-テトラヒドロピラニルオキシブチル)-3(2H)-ピリダジノン(260mg, 0.59mmol)のメタノール(5ml)溶液に、2N塩酸(5ml)を加え10分間攪拌し、水(50ml)を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：4)で分離精製することにより、無色アモルファスとして表題化合物(141mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.63-1.88(4H, m), 3.67(2H, t, 6.2Hz), 4.23(2H, t, 6.8Hz), 6.99-7.65(11H, m).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr) : 3404, 3101, 2940, 1670, 1590, 1476, 1460, 744,  $698\text{cm}^{-1}$ .

【0049】実施例41 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-ヒドロキシベンジル)-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(3-メトキシベンジル)-3(2H)-ピリダジノン(40mg, 0.1mmol)の塩化メチレン(1ml)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ で三臭化ホウ素( $52\mu\text{l}$ , 0.65mmol)を加え、 $-78^\circ\text{C}$ ないし室温で15時間攪拌した。氷冷下、水(10ml)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、無色粉末(mp.  $132^\circ\text{C}$ )として表題化合物(30mg, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.27(2H, s), 6.82-7.07(4H, m), 7.16-7.61(11H, m), 7.85(1H, d, 5.0Hz).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr) : 3180, 3058, 1674, 1590, 1461, 1260,  $741\text{cm}^{-1}$ .

実施例42 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ヒドロキシペンチル)-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ペンタノイル)-3(2H)-ピリダジノン(23mg, 0.06mmol)のメタノール(1ml)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(5mg, 0.13mmol)を加え室温で2時間攪拌した。氷冷下、2N塩酸(1ml)と水(10ml)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で分離精製することにより、無色油状物質として表題化合物(9mg, 33%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17-1.64(4H, m), 2.56(3H, s), 3.85(3H, m), 4.26(2H, t, 7.0Hz), 6.97(2H, s), 7.26-7.83(9H, m).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 3449, 3001, 2995, 1671, 1590, 1476, 1446, 1401, 1368, 747, 696cm<sup>-1</sup>.

【0050】実施例43 6-[2-(3-メトキシ)フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3(2H)-ピリダジノン

アルゴン雰囲気下、6-[2-(3-メトキシ)フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-3(2H)-ピリダジノン(188mg, 0.59mmol)のジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(35mg, 0.89mmol)を加え室温で15分間攪拌した。次いで4-プロモ酪酸エチルエステル(0.13ml, 0.89mmol)を加え室温で2時間攪拌した。水(10ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で分離精製することにより、茶色飴状物質として表題化合物(140mg, 64%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(3H, t, 7.3Hz), 2.06-2.36(4H, m), 3.83(3H, s), 4.01-4.33(4H, m), 6.95-7.88(10H, m).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 3051, 2938, 1731, 1574, 1593, 1461, 1326, 1236, 1185cm<sup>-1</sup>.

実施例44 6-[2-(3-メトキシ)フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(3-カルボキシプロピル)-3(2H)-ピリダジノン

6-[2-(3-メトキシ)フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3(2H)-ピリダジノン(65mg, 0.15mmol)のエタノール(2ml)溶液に、1N水酸化ナトリウム(5ml)を加え室温で30分間攪拌した。水(10ml)を加えた後、6N塩酸でpH1とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で分離精製することにより、黄色飴状物質として表題化合物(9mg, 15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.13-2.40(4H, m), 3.81(3H, s), 4.28(2H, t, 6.2Hz), 6.97-7.85(10H, m), 11.44(1H, b

s).

IR ν<sub>max</sub>(neat) : 2996, 2900, 1722, 1674, 1591, 1461, 1233, 741cm<sup>-1</sup>.

【0051】実施例45 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-[3-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロピニル]-3(2H)-ピリダジノン

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-[3-(2-シアノフェニル)-2-プロピニル]-3(2H)-ピリダジノン(59mg, 0.13mmol)のトルエン(5ml)溶液に、トリメチルスズアジド(39mg, 0.19mmol)を加え24時間還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノール(5ml)に溶解し、2N塩酸(5ml)を加え室温にて1時間攪拌した。水(10ml)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で分離精製することにより、黄色アモルファスとして表題化合物(21mg, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.23(2H, s), 7.14-7.90(15H, m)

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3101, 2996, 1668, 1587, 1476, 1461, 1443, 1368, 747cm<sup>-1</sup>

実施例46 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-アセトキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノン ジコバルトヘキサカルボニル錯体

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-アセトキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノン(2.19g, 5.50mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、氷冷下、ジコバルトオクタカルボニル(2.26g, 6.60mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)で分離精製することにより、赤色アモルファスとして表題化合物(3.44g, 91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.11(3H, s), 5.28(2H, s), 5.44(2H, s), 6.96(2H, s), 7.32-7.93(9H, m).

IR ν<sub>max</sub>(KBr) : 3064, 2098, 2062, 2026, 1740, 1674, 1593, 1458, 1443, 1365, 1215, 1026, 741, 510cm<sup>-1</sup>.

【0052】実施例47 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノン ジコバルトヘキサカルボニル錯体

6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-アセトキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノン ジコバルトヘキサカルボニル錯体(3.42g, 5.00mmol)のメタノール(20ml)溶液に、氷冷下、炭酸カリウム(1.04g, 7.50mmol)を加え1時間攪拌した。水(20ml)を加え、クロロホルムで抽出した。析出沈殿を濾去した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ

フィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2)で分離精製することにより、赤色アモルファスとして表題化合物(2.19g, 68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82(1H, t, 6.8Hz), 4.77(2H, d, 6.8Hz), 5.52(2H, s), 6.98(2H, s), 7.34-7.95(9H, m).  
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr): 3406, 3115, 2950, 2098, 2056, 2026, 1671, 1587, 1476, 1461, 1443, 1365, 1338, 741, 513  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例48 6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノ  
 ン

アルゴン雰囲気下、6-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-2-ブチニル)-3(2H)-ピリダジノン ジコバルトヘキサカルボニル錯体(2.19g, 3.40mmol)のアセトン(20ml)溶液に、氷冷下、硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(18.64g, 34.0mmol)を少しずつ加え室温で1時間攪拌した。水(30ml)、クロロホルム(40ml)を順次加え10分間激しく攪拌し、セライト濾過した後、分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、\*

\* 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で分離精製することにより、黄白色粉末(mp. 178-181°C)として表題化合物(737mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.17(1H, s), 4.32(2H, s), 5.02(2H, s), 6.91(2H, s), 7.31-7.93(9H, m).  
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (KBr): 3286, 3064, 2854, 2686, 2608, 2506, 1677, 1461, 1440, 1302, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

10 【0053】

【発明の効果】本発明の化合物は、アデノシンA<sub>1</sub>受容体に対して強力な拮抗作用を示す。したがって、本発明の化合物は、精神刺激剤、抗うつ剤、心不全治療剤、強心剤、虚血性心疾患に伴う不整脈治療剤、降圧剤、腎不全用剤、腎毒性予防・治療剤、腎機能保護剤、腎機能改善剤、腎炎予防・治療剤、ネフローゼ症候群予防・治療剤、利尿剤、浮腫治療剤、抗肥満剤、痛風治療剤、高尿酸血症治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 31/50

識別記号

A C N

A C X

A D M

A E D

31/505

A A B

C 0 7 D 401/14

2 3 5

F I

A 6 1 K 31/50

A C N

A C X

A D M

A E D

31/505

A A B

C 0 7 D 401/14

2 3 5

(72)発明者 山田 慎一

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア  
 エイヨー株式会社福島研究所内 ※

※(72)発明者 古城 健太郎

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア  
 エイヨー株式会社福島研究所内